

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号  
特表2001-504106  
(P2001-504106A)

(43) 公表日 平成13年3月27日 (2001.3.27)

| (51) Int.Cl. <sup>7</sup>         | 識別記号 | F I          | テーマコード <sup>*</sup> (参考) |
|-----------------------------------|------|--------------|--------------------------|
| A 6 1 K 9/70                      |      | A 6 1 K 9/70 |                          |
| 7/16                              |      | 7/16         |                          |
| 47/08                             |      | 47/08        |                          |
| 47/14                             |      | 47/14        |                          |
| 47/30                             |      | 47/30        |                          |
| 審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 19 頁) 最終頁に続く |      |              |                          |

(21) 出願番号 特願平10-522088  
(86) (22) 出願日 平成9年10月22日 (1997.10.22)  
(85) 翻訳文提出日 平成11年4月8日 (1999.4.8)  
(86) 国際出願番号 PCT/EP97/05820  
(87) 国際公開番号 WO98/20862  
(87) 国際公開日 平成10年5月22日 (1998.5.22)  
(31) 優先権主張番号 19646392.0  
(32) 優先日 平成8年11月11日 (1996.11.11)  
(33) 優先権主張国 ドイツ (DE)  
(81) 指定国 EP(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, L U, MC, NL, PT, SE), AU, CA, CZ, H U, ID, IL, JP, KR, MX, NO, NZ, PL, SG, SI, SK, TR, US

(71) 出願人 エルティエス ローマン テラピー—ズ  
ステメ アーゲー  
ドイツ、デー 56626 アンダーナッハ、  
ローマンシュトラッセ 2  
(72) 発明者 ツェルベ、ホルスト、ゲーオルグ  
アメリカ合衆国、07435 ニュージャージ  
ー州、グリーン ボンド、レイク エンド  
ロード 25  
(72) 発明者 セリーノ、アンソニー、ジェイ  
アメリカ合衆国、07005 ニュージャージ  
ー州、ブーントン、ノル ロード 919  
(74) 代理人 弁理士 池内 寛幸 (外2名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 口部に適用される瞬時湿潤性の水溶性薄膜または水溶性層

(57) 【要約】

粘膜に接着する1つの層または薄膜を用いた口腔に使用される調剤であって、前記接着層または薄膜が水溶性ポリマー、非イオン系界面活性剤物質の混合物、ポリアルコール、化粧または薬剤用活性物質、および食品の香料または芳香剤からなる均質な混合物を含むことを特徴とする調剤。

## 【特許請求の範囲】

1. 粘膜接着性フィルムからなる口腔に適用できる組成物であって、前記粘膜接着性フィルムが水溶性ポリマー、ポリアルコール、化粧用および／または薬剤用の活性剤、および香料からなる均質な混合物を含む組成物。
2. 前記水溶性ポリマーがヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルアルコール、アルギン酸ナトリウム、ポリエチレングリコール、キサンゴム、トラガカントゴム、グアーゴム、アカシアゴム、アラビアゴム、ポリアクリル酸、メチルメタクリレート共重合体、カルボキシビニル共重合体類、またはそれらの混合物である請求項1に記載の組成物。
3. 乾燥した前記フィルムにおける前記水溶性ポリマーの濃度が20%以上75%以下の範囲である請求項1に記載の組成物。
4. 前記混合物が任意の成分として1つ以上の可塑剤または界面活性剤を含む請求項1に記載の組成物。
5. 前記界面活性剤混合物の第1成分がポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルまたは $\alpha$ -ハイドロ $\omega$ -ヒドロキシポリ(オキシエチレン)ポリ(オキシプロピレン)ポリ(オキシエチレン)ブロック共重合体である請求項4に記載の組成物。
6. 前記界面活性剤混合物の第2成分がポリオキシエチレンアルキルエーテルまたはポリオキシエチレンひまし油誘導体である請求項4に記載の組成物。
7. 前記ポリアルコールがグリセロール、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、または脂肪酸類を有するグリセロールモノエステル類から選択される請求項1に記載の組成物。
8. 前記治療薬が睡眠薬、鎮静薬、抗てんかん薬、覚醒剤、向精神神経薬、神経筋遮断薬、鎮痙薬、抗ヒスタミン薬、抗アレルギー薬、強心薬、不整脈治療薬、利尿薬、降圧薬、昇圧薬、鎮咳性去痰薬、甲状腺ホルモン、性ホルモン、抗糖尿病薬、抗腫瘍薬、抗生物質および化学療法薬、または麻酔薬から選択される請求項1に記載の組成物。

9. 前記化粧用活性剤がメントールに代表される呼気清涼化合物、または口腔衛生用に通常使用されるその他の香味料または芳香剤、および／または第四級アンモニウム塩基類に代表される菌および／または口腔の清浄に用いられる薬剤を含む請求項1に記載の組成物。

## 【発明の詳細な説明】

口部に適用される瞬時湿潤性の水溶性薄膜または水溶性層

本発明は、口腔に使用する治療薬および／または呼気清涼剤を含む組成物を開示する。その担体は、一定の成分と組み合わせた水溶性ポリマーを含み、治療および／または化粧効果を与える。その被膜は、既存のコーティング技術を用いて被覆および乾燥され、口腔に投与すると瞬時湿潤性を示した後、速やかに溶解／分解する。

治療および／または化粧用の薬剤を口の粘膜に達するように設計された口腔使用の粘膜接着性調剤の形態は、当業界においてすでに知られている。米国特許第5,047,244号明細書は、粘膜組織を介して治療薬を調節して放出することができ、無水で含水可能なポリマーマトリックスと、無定形の燐蒸シリカとを含む粘膜接着性の担体について記述している。任意で不水溶性薄膜（フィルム）を追加して非接着性表面を備えることができる。同じ発明者らは、WO91/06270号明細書において、口腔における活性成分の到達を長引かせるのに適した三重積層膜を開示している。

同様に、米国特許第4,876,092号明細書は、一定の水溶性および不水溶性ポリマーを含む粘着層と、口腔に接着でき、それにより活性剤を口腔へ放出する不水溶性担体とを含むシート状の粘着性製剤を開示している。上記に引用された全ての提案物体は完全な水溶性ではなく、治療目的が達成された後でも口腔に残り、患者の口にある不快感を与える。この不快感の主な原因は、支持層が口の中に不溶性の残留物を残すことである。

柔らかいフィルム支持体を導入することにより、支持層の堅さと非柔軟性に起因する口腔の不快感を減少させる多数の試みがなされている。EP0200508B1号明細書およびEP0381194B1号明細書は、ポリエチレンフィルム類、ポリ酢酸ビニル、エチレン／酢酸ビニル共重合体類、金属箔類、布または紙とプラスチックフィ

ルムとの積層体類、および同様の材料を柔らかいフィルム支持体として使用することを開示している。好ましい材料は、ポリエチレン、酢酸ビニルホモポリマー類、およびエチレンービニルアセテートなどの合成樹脂である。同様に、CA1263

312号明細書は、ポリエチレン、ポリプロピレンなどのポリオレフィン類、ポリエステル類、PVC、および不織布を柔らかい支持体材料として使用することを開示している。

しかしながら、これらの提案物は依然として、相当量の不水溶性支持体フィルムの残留物を患者に残すため、なお不快感を引き起こす。この問題を克服する明らかな解決法は、唾液に完全に分解または完全に溶解さえするような粘膜接着性のフィルムを開発することであった。フックス(Fuchs)とヒルマン(Hilman)(DE2449865.5号明細書)は、ホルモンを頬側に投与するための均質な水溶性フィルムを調製している。彼らは、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、またはメチルヒドロキシプロピルセルロースなどの水溶性セルロース誘導体をフィルム形成剤として使用することを提案している。

DE3630603号明細書およびEP0219762号明細書はいずれもゼラチンまたはコーンスターチなどの膨潤性ポリマー類をフィルム形成剤として使用することを開示している。これらは口腔に投与されるとゆっくりと分解し、フィルムに包含された活性成分を放出する。また、EP0452446B1号明細書に記載されているように、菌の清浄を目的とするフィルムを調製するために、同様のポリマー類を用いることもできる。

これらの調剤は依然として、主に最初の固さと柔軟化の遅れに起因する不快感を口に引き起こす。したがって、口に心地良さを与える要件を満たすような、口腔に使用する組成物に対する要求がなお存在する。

本発明は、瞬時湿潤性を有し、口の粘膜への適用を目的とする薄膜(フィルム)を提供することによって、不快感を回避することが可能な方法および組成物を開示する。また、コーティング、加工、および消費者に好まれる製品の包装を容易にする、フリーのフィルムにおける十分な引張り強さを実現する。

本発明は、口腔に接着することが可能で、薬剤または化粧用の活性剤を放出し、速やかに溶解する薄膜を提供することを目的としている。前記薄膜は水溶性ポリマー、1つ以上の多価アルコール類、および1つ以上の薬剤または化粧用の活性成分を含む。随意的にその製剤は、口腔への適用を目的とする調剤の風味を改

変するために、通常用いられる、一定の可塑剤または界面活性剤の組み合わせ、着色剤、甘味料、香料、香味増強剤、または他の賦形剤を含んでいてもよい。得られたフィルムは、粘膜組織に適用するとすぐに軟化して患者の口の不快感が長引くのを防ぐような瞬時湿潤性、および通常のコーティング（塗布）、カッティング（切断）、スリッティング（切り込み）、および包装操作に適した引張り強さを有することを特徴とする。

本発明の粘膜接着性薄膜は、水溶性ポリマーまたは複数の水溶性ポリマーの組み合わせ、1つ以上の可塑剤または界面活性剤、1つ以上のポリアルコール類、および薬剤または化粧用の活性成分を基本成分として含む。

前記粘膜接着性薄膜（フィルム）に使用するポリマー類としては、親水性および／または水分散性のポリマー類が挙げられる。好ましいポリマー類は水溶性セルロース誘導体である。ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、またはヒドロキシプロピルセルロースを、単独または混合して用いることが特に好ましい。他の任意のポリマー類としては、本発明を限定するものではないが、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルアルコール、アルギン酸ナトリウム、ポリエチレングリコール、キサンゴム、トラガカントゴム、グアーゴム、アカシアゴム、アラビアゴム等の天然ゴム類、ポリアクリル酸等の水分散性ポリアクリレート類、メチルメタクリレート共重合体、カルボキシビニル共重合体類が挙げられる。最終的に得られるフィルムにおける水溶性ポリマーの濃度は20%と75%（重量／重量）の間で変えることができ、好ましくは50%と75%（重量／重量）の間である。

前記粘膜接着性フィルムにおける界面活性剤としては、1つ以上の非イオン系界面活性剤を用いることができる。界面活性剤を組み合わせる場合は、第1成分としてポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルまたは $\alpha$ -ヒドロ

ーω-ヒドロキシポリ（オキシエチレン）ポリ（オキシプロピレン）ポリ（オキシエチレン）ブロック共重合体を用いることができ、第2成分としてポリオキシエチレンアルキルエーテルまたはポリオキシエチレンひまし油誘導体を用いることができる。前記ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルのHLB値は1

0と20の間であることが好ましく、13から17の範囲が特に好ましい。前記 $\alpha$ -ハイドロ- $\omega$ -ヒドロキシポリ(オキシエチレン)ポリ(オキシプロピレン)ポリ(オキシエチレン)ブロック共重合体は少なくとも35のオキシプロピレンユニットを有し、50以上のオキシプロピレンユニットを有することが好ましい。

前記ポリオキシエチレンアルキルエーテルは10と20の間のHLB値を有することが必要であり、15以上のHLB値が好ましい。前記ポリオキシエチレンひまし油誘導体は14から16のHLB値を有することが必要である。

望ましい瞬時湿潤性を実現するためには、前記の2成分の界面活性剤混合物における第1成分と第2成分の比が1:10から1:1の範囲内であることが必要であり、1:5と1:3の間であることがより好ましい。

最終的に得られるフィルムにおける全ての界面活性剤の濃度は、その他の成分の性質に依存するが、通常0.1%と5%(重量/重量)の間である必要がある。

前記ポリアルコールは望ましいフィルムの柔らかさを実現するために用いられる。ポリアルコール類の例としては、グリセロール、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、脂肪酸類を有するグリセロールモノエステル類、またはその他の製薬学的に用いられるポリアルコール類が挙げられる。乾燥した前記フィルムにおけるポリアルコール濃度は通常0.1%と5%(重量/重量)の間である。

前記フィルムは、患者の粘膜、特に頬の粘膜を介して広範囲の薬剤活性成分を投与するのに好適である。溶解性の限度、胃腸管における減成、または広範囲な代謝のため吸収上の問題を示す治療薬は特に好適である。本発明を限定するものではないが、この治療薬の例として、睡眠薬、鎮静薬、抗てんかん薬、覚醒剤(a

wakening agents)、向精神神経薬、神経筋遮断薬、鎮痙薬、抗ヒスタミン薬、抗アレルギー薬、強心薬、不整脈治療薬、利尿薬、降圧薬、昇圧薬、鎮咳性去痰薬、甲状腺ホルモン、性ホルモン、抗糖尿病薬、抗腫瘍薬、抗生物質および化学療法薬、および麻酔薬があげられる。

前記フィルムに包含される薬の量は薬の種類によるが、通常は0.01%と2

0% (重量/重量)の間である。しかし、望ましい効果を得るのに必要であれば、それより多くてもよい。

化粧品用活性剤の例としては、メントールなどの呼気清涼化合物、口腔衛生用に通常使用されるその他の香料または芳香剤、および/または第四級アンモニウム塩基類などの菌および/または口腔の清浄に使用される活性剤が挙げられる。香料の効果は酒石酸、クエン酸、バニリンなどの香味増強剤を用いて増加することができる。任意的に前記フィルムに混合される着色剤は、毒性に関して安全でなければならず、食品薬品局 (Food And Drug Administration) によって化粧品における使用が許可されていなければならない。

本発明に基づく粘膜接着性フィルムは以下のように調製できる。ポリアルコール、界面活性剤、可塑剤、およびその他の水溶性または水分解性ポリマー以外の成分を、それらと化学反応を起こさない十分な量の溶媒に溶解する。化学反応を起こさない溶媒の例として、水、アルコール類、またはそれらの混合物が挙げられる。透明な溶液を形成した後、水分散性ポリマーまたは複数の水分散性ポリマーの混合物を攪拌しながらゆっくりと加え、必要ならば加熱して、透明で均質な溶液を形成する。その後、活性成分と香料を加える。その溶液を適当な担体材料上に被覆し、乾燥させてフィルムを形成する。前記担体材料は、ポリマー溶液がしみ込んで両者間に破壊的な結合を形成することなく、目的コーティング幅で均一に広がることを可能にする表面張力を有していなければならない。適正な材料の例として、非シリコン化ポリエチレンテレフタレートフィルム、非シリコン化クラフト紙、ポリエチレン含浸クラフト紙、または非シリコン化ポリエチレンフィルムが挙げられる。

溶液を担体材料上に被覆する操作は、任意の従来の被覆装置を用いて行うことができる。より好ましい被覆技術ではナイフ・オーバー・ロール・コーティングヘッドを用いる。

得られるフィルムの厚さは、コーティング溶液中の固体濃度とコーティングヘッドのギャップに依存しており、 $5\mu\text{m}$ と $200\mu\text{m}$ の間で変えることができる。フィルムの乾燥は、活性成分またはフィルムの風味に悪影響を与えないような



、乾燥オープン、乾燥トンネル、真空乾燥器、またはその他の適当な乾燥装置を用いた高温空気浴中で行う。口の不快感を確実に防ぐために、乾燥したフィルムの厚さは70  $\mu\text{m}$ 以下でなければならない。より使い易くするために、その乾燥フィルムを適当なサイズと形の切片に切断し、適当な容器に包装することができる。

以下、実施例を参照しながら本発明をより詳細に説明するが、これらの実施例は本発明の説明のために記載するのであって、本発明を限定するものではない。

実施例 1：

15 gのソルビトール、6 gのグリセロール、0.5 gのポリソルベート80 (polysorbate 80) (トウイーン80 (Tween 80))、2 gのブリジ35 (Brij 35)、25 gのレモンミントフレーバー (lemon mint flavor)、3 gのアスパルテーム (aspartame)、15 gの1-メントール、および3 gのクエン酸を、水250 gとエタノール250 gの混合液に加えて、60℃にて透明な溶液が形成されるまで攪拌した。この溶液に、30 gのヒドロキシプロピルメチルセルロースを攪拌しながらゆっくりと加え、透明で均質な溶液を形成した。得られた溶液を室温まで冷却し、例えば非シリコン化ポリエチレン被覆クラフト紙などの適当な担体材料の上に従来の被覆/乾燥装置を用いて被覆した。コーティングギャップとウェブ速度は、乾燥したフィルムの厚さが20  $\mu\text{m}$ と50  $\mu\text{m}$ の間になるように調整できなければならない。乾燥温度は、乾燥ガマの長さとウェブ速度に依存しており、フィルムから溶媒が完全またはほぼ完全に除去されるように調節しなければならない。得られたフィルムを担体ウェブから剥がし、使用目的に適した形とサイズの切片に切断した。

実施例 2：

3 gのソルビトール、1.5 gのコリドン30 (Kollidon 30) (BASF社製)、5 gのグリセロール、5 gのプロピレングリコール、5 gのポリエチレングリコール、4 gのポリソルベート80 (トウイーン80)、8 gのブリジ35、12 gのペパーミントフレーバー、および0.8 gのアスパルテームを、水400 gとエタノール400 gを含む混合液に攪拌しながら60℃にて溶解した。この

透明な溶液に、28 gのヒドロキシプロピルメチルセルロースを攪拌しながらゆっくりと加えた。ポリマーが完全に溶解した後、その溶液を室温まで冷却し、前記実施例に記載した様な被覆および乾燥条件を用いて、適当な担体ウェブの上に被覆した。その乾燥したフィルムを、適当なサイズと形の切片に切断した。

実施例 3：

15 gのソルビトール、22.5 gのグリセロール、2.5 gのプロピレングリコール、2.5 gのブリジ35、2.5 gのボロキサマー407 (poloxamer 407)、3.5 gのクレモファーRH40 (Cremophor RH 40)、9 gのハーブミントフレーバー、および0.5 gのアスパルテームを、水250 gとエタノール250 gを含む混合液中に攪拌しながら60℃にて溶解した。その透明な溶液に、7.5 gのヒドロキシプロピルセルロースを連続して攪拌しながらゆっくりと加えた。その透明な溶液を、前記実施例1に記載した条件下で被覆および乾燥した。そして乾燥したフィルムを、使用目的に適した形とサイズの切片に切断した。

実施例 4：

3.6 gのトウイーン80、3.6 gのグリセロール、3.9 gのメントール、および171 gのコリドン30を、水600 mlとエタノール2800 mlの溶液中に攪拌しながら周囲温度にて溶解した。その後、247.5 gのヒドロキシプロピルメチルセルロースを50～55℃にてゆっくりと少しずつ加え、完全に溶解するまで攪拌した。その後、その混合液を冷却し、90 gのレモンミントフレーバー、次いで、水120 mlに27.13 gのアスパルテーム、18 gのクエン酸、および0.17 gのFD&C黄色5号を加えた溶液／懸濁液を、攪拌し

ながら連続して加えた。その透明な溶液を、前記実施例に記載した条件下で被覆、および乾燥した。そして乾燥したフィルムを、使用目的に適した形とサイズの切片に切断した。

実施例 5：

165.4 gのコリドン30を、水720 mlとエタノール2660 mlの溶液中に攪拌しながら周囲温度にて溶解した。その後、220.5 gのヒドロキシプロピルメチルセルロースを50～60℃にて加え、透明で均質になるまで強く

攪拌した。その後、この混合液を冷却し、78.75 gのフレーバー、次いで、120 mlの水に28.88 gのニコチンサリチル酸塩と31.5 gのカラメル液を加えた混合液を、攪拌しながら連続して加えた。その透明な黄褐色の溶液を前記実施例1に記載した条件下で被覆および乾燥した。そして乾燥したフィルムを、一切片当たり1~2 mgのニコチン用量を投与するような、使用目的に適した形とサイズの切片に切断した。

【手続補正書】特許法第184条の8第1項

【提出日】平成10年10月13日(1998.10.13)

【補正内容】

請求の範囲

1. 粘膜接着性のフィルム、または厚さ100 $\mu$ m以下のシートの形態である、口腔に適用できる粘膜接着性組成物であって、口腔で速やかに軟化して分解し、加工において堅固であり、前記粘膜接着性フィルムが少なくとも1つの水溶性ポリマー、ポリアルコール、少なくとも1つの化粧用または薬剤用活性剤、および香料からなる均質な混合物を含み、かつ任意の成分として1つ以上の可塑剤または界面活性剤を含む粘膜接着性組成物。
2. 前記水溶性ポリマーがヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルアルコール、アルギン酸ナトリウム、ポリエチレングリコール、キサングム、トラガカントグム、グアーグム、アカシアグム、アラビアグム、ポリアクリル酸、メチルメタクリレート共重合体、カルボキシビニル共重合体類、またはそれらの混合物である請求項1に記載の組成物。
3. 乾燥した前記フィルムにおける前記水溶性ポリマーの濃度が20重量%以上75重量%以下の範囲である請求項1に記載の組成物。
4. 前記混合物が界面活性剤としてポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルまたは $\alpha$ -ハイドロ- $\omega$ -ヒドロキシポリ(オキシエチレン)ポリ(オキシプロピレン)ポリ(オキシエチレン)ブロック共重合体を含む請求項1に記載の組成物。
5. 前記混合物が更なる界面活性剤としてポリオキシエチレンアルキルエーテルまたはポリオキシエチレンひまし油誘導体を含む請求項4に記載の組成物。
6. 前記ポリアルコールがグリセロール、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、または脂肪酸類を有するグリセロールモノエステル類から選択される請求項1に記載の組成物。
7. 前記治療薬が睡眠薬、鎮静薬、抗てんかん薬、覚醒剤、向精神神経薬、神経

筋遮断薬、鎮痙薬、抗ヒスタミン薬、抗アレルギー薬、強心薬、不整脈治療薬、利尿薬、降圧薬、昇圧薬、鎮咳性去痰薬、甲状腺ホルモン、性ホルモン、抗糖尿病薬、抗腫瘍薬、抗生物質および化学療法薬、または麻酔薬から選択される請求項1に記載の組成物。

9. 前記化粧用活性剤がメントールに代表される呼気清涼化合物、または口腔衛生用に通常使用されるその他の香味料または芳香剤、および／または第四級アンモニウム塩基類に代表される歯および／または口腔の清浄に用いられる薬剤を含む請求項1に記載の組成物。

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.  
PCT/EP 97/05820

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 6 A61K9/70

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages   | Relevant to claim No. |
|------------|--|-----------------------|
| X          | US 5 462 749 A (RENCHER WILLIAM F) 31 October 1995<br>see column 2, line 18 - column 4, line 5<br>see column 5; examples II-XI<br>see column 1-7.                      | 1-9                   |
| X          | DE 24 32 925 A (SCHERING AG) 22 January 1976<br>cited in the application<br>see page 2, paragraph 3 - page 4, paragraph 1<br>see page 11; example 5<br>see claims 1-14 | 1-9                   |

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*A\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

19 January 1998

Date of mailing of the international search report

30. 01 98

Name and mailing address of the ISA  
European Patent Office, P.O. 5818 Patentkanal 2  
NL-2280 HV Rijswijk  
Tel: (+31-70) 340-2040, Tx 31 631 epo nl  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Seegert, K

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 97/05820

| C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT |   |                       |
|--|---|-----------------------|
| Category*  | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages  | Relevant to claim No. |
| X  | WO 91 05540 A (DESITIN ARZNEIMITTEL GMBH)<br>2 May 1991<br>cited in the application<br>see page 3, line 2 - page 4, line 8;<br>claims 1-6<br>---  | 1-9                   |
| X  | EP 0 259 749 A (DESITIN ARZNEIMITTEL GMBH)<br>16 March 1988<br>cited in the application<br>see column 4, line 23 - column 5, line 19<br>see column 7, line 18 - line 24<br>see claims 1-12<br>--- | 1-9                   |
| X  | EP 0 250 187 A (JOHNSON & JOHNSON PROD<br>INC) 23 December 1987<br>see page 3 - page 4; claims 1-10<br>---  | 1-9                   |
| X  | US 4 713 239 A (BABAIAN EDUARD A ET AL)<br>15 December 1987<br>see column 17; example 10<br>---   | 1-9                   |
| X  | WO 92 15289 A (NOVEN PHARMA) 17 September<br>1992<br>see examples 9,11,21,23<br>see claims 1-61<br>---  | 1-9                   |
| P,X  | EP 0 781 550 A (ADIR) 2 July 1997<br>see claims 1-9; examples 1-12<br>-----   | 1-9                   |

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 97/05820

| Patent document<br>cited in search report | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date |
|---|---------------------|----------------------------|---------------------|
| US 5462749 A                              | 31-10-95            | US 5314915 A               | 24-05-94            |
|   |                     | US 5192802 A               | 09-03-93            |
|   |                     | CA 2078899 A               | 26-03-93            |
| DE 2432925 A                              | 22-01-76            | AT 346492 B                | 10-11-78            |
|   |                     | AU 8252775 A               | 06-01-77            |
|   |                     | BE 831024 A                | 05-01-76            |
|   |                     | CA 1067407 A               | 04-12-79            |
|   |                     | CH 625704 A                | 15-10-81            |
|   |                     | CS 181182 B                | 31-03-78            |
|   |                     | DD 122196 A                | 20-09-76            |
|   |                     | DK 295075 A,B.             | 06-01-76            |
|   |                     | EG 11756 A                 | 30-11-77            |
|   |                     | FR 2276811 A               | 30-01-76            |
|   |                     | GB 1510999 A               | 17-05-78            |
|   |                     | IN 142428 A                | 09-07-77            |
|   |                     | JP 1304926 C               | 28-02-86            |
|   |                     | JP 51029218 A              | 12-03-76            |
|   |                     | JP 60028810 B              | 06-07-85            |
|   |                     | NL 7507785 A,B.            | 07-01-76            |
|   |                     | SE 413285 B                | 19-05-80            |
|   |                     | SE 7507659 A               | 07-01-76            |
|   |                     | US 4136145 A               | 23-01-79            |
|   |                     | US 4136162 A               | 23-01-79            |
|   |                     | ZA 7504305 A               | 30-06-76            |
| WO 9105540 A                              | 02-05-91            | AU 627950 B                | 03-09-92            |
|   |                     | AU 6609490 A               | 16-05-91            |
|   |                     | CA 2044172 A               | 15-04-91            |
|   |                     | DE 59004042 D              | 10-02-94            |
|   |                     | EP 0452446 A               | 23-10-91            |
|   |                     | ES 2062562 T               | 16-12-94            |
|   |                     | FI 95346 B                 | 13-10-95            |
|   |                     | JP 4502332 T               | 23-04-92            |
|   |                     | NO 179891 B                | 30-09-96            |
|   |                     | US 5354551 A               | 11-10-94            |
| EP 0259749 A                              | 16-03-88            | DE 3630603 A               | 10-03-88            |
|   |                     | AU 601478 B                | 13-09-90            |
|   |                     | AU 7792987 A               | 17-03-88            |



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/EP 97/05820

| Patent document<br>cited in search report | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date |
|---|---------------------|----------------------------|---------------------|
| EP 0259749 A                              |                     | CA 1313497 A               | 09-02-93            |
|   |                     | DE 3772136 A               | 19-09-91            |
|   |                     | JP 2620789 B               | 18-06-97            |
|   |                     | JP 63077816 A              | 08-04-88            |
|   |                     | US 4925670 A               | 15-05-90            |
| -----                                     |                     |                            |                     |
| EP 0250187 A                              | 23-12-87            | US 4713243 A               | 15-12-87            |
|   |                     | AU 7415587 A               | 17-12-87            |
|   |                     | CA 1297408 A               | 17-03-92            |
|   |                     | DE 3787573 D               | 04-11-93            |
|   |                     | DE 3787573 T               | 10-02-94            |
|   |                     | IE 61785 B                 | 30-11-94            |
|   |                     | JP 8253414 A               | 01-10-96            |
|   |                     | JP 2540332 B               | 02-10-96            |
|   |                     | JP 63019152 A              | 26-01-88            |
|   |                     | KR 9411243 B               | 03-12-94            |
|   |                     | SG 107694 A                | 28-10-94            |
|   |                     | US RE33093 E               | 17-10-89            |
| -----                                     |                     |                            |                     |
| US 4713239 A                              | 15-12-87            | US 4842854 A               | 27-06-89            |
|   |                     | US 4921695 A               | 01-05-90            |
| -----                                     |                     |                            |                     |
| WO 9215289 A                              | 17-09-92            | US 5234957 A               | 10-08-93            |
|   |                     | AT 144704 T                | 15-11-96            |
|   |                     | AU 658870 B                | 04-05-95            |
|   |                     | AU 1461092 A               | 06-10-92            |
|   |                     | AU 2833195 A               | 28-09-95            |
|   |                     | CA 2104474 A               | 28-08-92            |
|   |                     | DE 69214938 D              | 05-12-96            |
|   |                     | DE 69214938 T              | 15-05-97            |
|   |                     | EP 0573576 A               | 15-12-93            |
|   |                     | EP 0728477 A               | 28-08-96            |
|   |                     | ES 2094906 T               | 01-02-97            |
|   |                     | JP 6508820 T               | 06-10-94            |
|   |                     | NO 933296 A                | 01-11-93            |
|   |                     | US 5332576 A               | 26-07-94            |
|   |                     | US 5446070 A               | 29-08-95            |
| -----                                     |                     |                            |                     |
| EP 0781550 A                              | 02-07-97            | FR 2742989 A               | 04-07-97            |
|   |                     | AU 7549696 A               | 03-07-97            |

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 97/05820

| Patent document<br>cited in search report | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date |
|---|---------------------|----------------------------|---------------------|
| EP 0781550 A                              |                     | CA 2193454 A               | 30-06-97            |
|   |                     | JP 9194395 A               | 29-07-97            |
|   |                     | NO 965475 A                | 30-06-97            |
| -----                                     |                     |                            |                     |

---

フロントページの続き

| (51)Int.Cl. | 識別記号                   | F I     | キーワード (参考) |
|-------------|------------------------|---------|------------|
| A 6 1 K     | 47/32                  | A 6 1 K | 47/32      |
|             | 47/34                  |         | 47/34      |
|             | 47/38                  |         | 47/38      |
| (72)発明者     | グオ ジェンファ               |         |            |
|             | アメリカ合衆国、07871 ニュージャージー |         |            |
|             | 州、スバルタ、キャリアジ ハウス ロ     |         |            |
|             | ード 11                  |         |            |